·综述与专论·

新型冠状病毒感染脆弱人群的识别及防治展望

郑劲平[1*]，薛武军[2]，巨春蓉[1]，马军[3]，曾小峰[4]

【摘要】 新型冠状病毒感染疫情对人类健康和全球经济造成重创。健康相关脆弱人群的免疫功能减退，导致疫苗的防护效果不足，并且，感染新型冠状病毒后重症和死亡风险更高，而目前尚缺乏足够有针对性的新型冠状病毒感染预防和治疗药物。在我国乙类乙管的防疫背景下，脆弱人群成为疫情防控的重点人群。因此，针对脆弱人群应该进一步优化个体免疫和防控策略，在疫苗之外，还需要补充其他预防手段，如长效中和抗体。基于此，本文将对脆弱人群的识别、免疫功能特点与预防方法进行综述，为国内健康相关脆弱人群的防治策略提供参考，期待未来可以研发出更适宜脆弱人群的预防药物，降低脆弱人群感染新型冠状病毒的风险。

【关键词】 新型冠状病毒感染；脆弱人群；长效中和抗体；预防；综述

【中图分类号】 R 563.12 【文献标识码】 A DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0230

【引用本文】 郑劲平，薛武军，巨春蓉，等. 新型冠状病毒感染脆弱人群的识别及防治展望［J］. 中国全科医学，2023.DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0230.［www.chinagp.net］

ZHENG J P，XUE W J，JU C R，et al. Identification of COVID-19 infection in vulnerable population and its prevention and treatment perspectives［J］. Chinese General Practice，2023.

Identification of COVID-19 Infection in Vulnerable Population and Its Prevention and Treatment Perspectives

ZHENG Jinping[1*]，*XUE Wujun*[2]，*JU Chunrong*[1]，*MA Jun*[3]，*ZENG Xiaofeng*[4]

1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University，National Clinical Research Center for Respiratory Diseases，State Key Laboratory of Respiratory Diseases，National Center for Respiratory Medicine，Guangzhou Institute of Respiratory Health，Guangzhou 510120，China

2. Department of Kidney Transplantation，Kidney Disease Hospital，the First Affiliated Hospital of Xi 'an Jiaotong University，Xi'an 710061，China

3. Harbin Institute of Hematology and Tumor，Harbin 150010， China

4. Department of Rheumatology and Immunology，Peking Union Medical College，Chinese Academy of Medical Sciences，Peking Union Medical College Hospital，National Clinical Research Center for Dermatological and Immunological Diseases，State Key Laboratory of Severe and Rare Diseases，Key Laboratory of Rheumatology and Immunology，Ministry of Education，Beijing 100730，China

Corresponding author：ZHENG Jinping，Professor；E-mail：jpzhenggy@163.com

【Abstract】 The COVID-19 pandemic has devastated human health and global economy. Diminished immune function of health-related vulnerable populations leads to insufficient protective effect of the vaccine with a higher risk of severe illness and death following infection，and there is a lack of adequate targeted drugs for the prevention and treatment of COVID-19. In the context that COVID-19 treated as a Category B disease in China，vulnerable populations have become the priority populations for epidemic prevention and control. Therefore，the strategies of individual immunization and prevention should be further optimized for vulnerable populations. In addition to vaccines，other prevention strategies should be supplemented，such as long-acting neutralizing antibodies. Based on this，this paper reviews the identification，immune function characteristics and prevention strategies of COVID-19 in vulnerable populations，to provide a reference for the prevention and control strategies for health-related vulnerable populations in China，expecting that more suitable preventive drugs for vulnerable populations can be developed in the future to reduce the risk of COVID-19 in vulnerable populations.

【Key words】 COVID-19；Vulnerable populations；Long-acting neutralizing antibody；Prevention；Review

1.510120 广东省广州市，广州医科大学附属第一医院 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 国家呼吸医学中心 呼吸疾病全国重点实验室 广州呼吸健康研究院 2.710061 陕西省西安市，西安交通大学第一附属医院肾脏病医院肾移植科 3.150010 黑龙江省哈尔滨市，哈尔滨血液病肿瘤研究所 4. 100730 北京市，中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 疑难重症及罕见病国家重点实验室 风湿免疫病学教育部重点实验室

*通信作者：郑劲平，教授；E-mail：jpzhenggy@163.com

新型冠状病毒病感染（以下简称新冠）由新型冠状病 毒（severe acute respiratory syndrome corona virus 2，SARS-CoV-2）感染引起。世界卫生组织 2020 年 3 月宣布新冠大流行，截至 2023-02-21 全球累计新冠确诊病例超 7.5 亿例，死亡病例超 685 万例[1]。

随着新冠病毒优势株的转变、疫苗接种的普及、防控经验的积累，我国的防疫政策进一步科学化。国家卫生健康委 2022-12-26 发布公告，将新型冠状病毒肺炎更名为新型冠状病毒感染。国务院联防联控机制综合组当日印发《关于对新型冠状病毒感染实施“乙类乙管”的总体方案》。根据方案，2023-01-08 起，对新冠实施“乙类乙管”。此后，我国防控工作目标将围绕着“保健康、防重症”，要求必须盯紧薄弱环节，重点保护好老年人、儿童、孕产妇以及有基础疾病的患者等脆弱人群。对于这部分人群，国务院联防联控机制组印发了《新冠重点人群健康服务工作方案》（以下简称《方案》），明确了新冠脆弱人群的防治在应对新冠疫情中的重要性[2]。

导致人群脆弱的因素包括社会经济因素以及个人健康相关因素[3]。脆弱人群的免疫功能减退，疫苗应答率降低[4]，疫苗对脆弱人群的保护作用不足[5-7]，需要补充其他防护措施，如长效中和抗体。本综述则旨在总结新冠疫情中健康相关脆弱人群的临床证据，为国内相关脆弱人群的防治策略提供参考。

1 脆弱人群的识别

脆弱人群的组成比较复杂，一般指在健康风险评分中处于更高风险的人群[8]。由于疾病负担、年龄结构以及卫生系统和政策等原因，导致在世界不同国家地区脆弱人群的组成并不相同[8]。综合现有的临床证据及国内外相关的新冠诊疗指南，我国提出了简明易行的评估标准，即根据居民的年龄、基础疾病情况、新冠病毒疫苗接种情况，将感染风险程度分为三类并依据上述三项评估标准总分确定健康风险级别：重点人群（高风险，4~6 分）、次重点人群（中风险，2~3 分）、一般人群（低风险，0~1 分），分别用红、黄、绿色进行标记[9]（表 1）。笔者认为其中高风险人群即为新冠疫情中需要重点关注的脆弱人群。然而在使用此评分时应理解其出现的背景，即旨在为基层提供简明易行的工具，因此，建议在临床实际使用过程中，应当注意到患者人群的复杂性。当患者伴有基础疾病时，除了关注病情不稳定的患者外，对于病情稳定但严重的患者而言其风险也较高。此外，完成全程疫苗接种超过 6 个月的人群易感风险实际上随时间推移逐渐增加，整体风险也高于未超过 6 个月的人群。以上两个方面需要结合临床实践以及最近的循证医学证据，未来作进一步完善和细化。

2 脆弱人群防护新冠的重要性

2.1 脆弱人群的免疫功能减退 SARS-CoV-2 为有包膜的正链 RNA 病毒[10]，其表面的 spike（S）蛋白是感染入侵的关键蛋白[11-12]，因此，目前的疫苗多将 S 蛋白的受体结合区域作为主要靶抗原[13]。但无论接种何种疫苗，其保护作用均来自机体的主动免疫，即需要激活机体的固有免疫和适应性免疫应答，以产生足够的特异性中和抗体、特异性的记忆 B 细胞以及记忆 T 细胞[14]。

表 1 新冠病毒感染相关健康风险评分表
Table 1 COVID-19 infection-related health risk score scale

评估标准	评估内容	评分（分）
年龄	<65 岁	0
	65~80 岁	1
	>80 岁	2
基础疾病	无基础疾病	0
	基础疾病稳定	1
	基础疾病不稳定或基础疾病严重	2
疫苗接种	全程接种疫苗	0
	未全程接种疫苗	1
	未接种疫苗	2

注：总分≥ 4 分为高风险人群，2~3 分为中风险人群，≤ 1 分为低风险人群。

然而，免疫系统随着年龄增高会发生“炎症衰老”[15]，即老年人体内促炎细胞因子基线水平升高，特别是白介素（IL）-1β、IL-6 和肿瘤坏死因子 α（TNF-α）的升高。与炎症衰老相应的是机体对致病性威胁或组织损伤的免疫应答迟钝，称为“免疫衰老”。固有免疫和适应性免疫功能随年龄增大而降低，巨噬细胞、自然杀伤细胞、中性粒细胞对病原体识别、趋化和吞噬作用下降，识别病毒的 T 细胞受体（TCR）多样性降低，并且主要负责产生幼稚 T 细胞的胸腺在 60 岁时被脂肪组织取代，幼稚 T 细胞储备减少[15]。同时，B 细胞的抗体分泌能力随年龄增大而降低[15]，这可能导致免疫反应减退，进而使得个体对 SARS-CoV-2 易感。

另外，我国免疫缺陷人群数量逐渐增多，这些人群属于需要关注的一大类脆弱人群。免疫缺陷人群主要包括异基因造血干细胞移植受者、实体器官移植受者、恶性肿瘤化疗患者、患有风湿免疫性疾病需要长期服用免疫抑制药物的患者等。这些人群由于长期服用免疫抑制剂，导致医源性细胞免疫和体液免疫功能低下。以实体器官移植为例，近年来我国每年实施器官移植手术例数 >2 万例，而这些器官移植受者在接受移植手术前本身具有严重的基础疾病。除此之外，一些慢性疾病也会影响机体的免疫功能，如高血压[16]、糖尿病[16-17]、肥胖[16,18]等，这些慢性疾病均可引起机体不同程度的炎症性损伤以及免疫失衡，增加罹患新冠的风险。例如，持续性血液透析患者的免疫系统呈持续性炎症改变，导致这一改变的两大主要原因为尿毒症毒素和补体活化[19]。

尿毒症毒素可增加中性粒细胞和上皮细胞中 Toll 样受体 2（TLR2）和 TLR4 的表达和活性，提高促炎细胞因子水平；还可通过诱导单核细胞 / 巨噬细胞的促炎作用，干扰单核细胞 / 巨噬细胞的氧化爆发、吞噬作用、抗原呈递和 T 细胞活化，影响机体免疫功能[19]。透析膜可使补体活化，刺激过敏毒素和其他促炎细胞因子的释放，引起内皮细胞炎症。两者均可诱导血液透析患者体内促炎细胞因子水平的持续升高，出现持续性的炎症改变，从而降低了机体的适应性免疫应答[19]。

有研究显示，在 SARS-CoV-2 易感的肿瘤患者中观察到免疫细胞对 S1-RBD 的反应存在特异性缺陷，仅有小部分患者对于 S1-RBD 产生有效的免疫应答[20]。而在免疫缺陷的患者当中，也仅有小部分患者能够对疫苗产生抗体[21]。由疾病本身（自身免疫病、血液肿瘤）或者治疗药物（抗肿瘤药物、免疫抑制剂）所引起的免疫抑制，因为抑制机体的免疫应答，也会增加患者 SARS-CoV-2 的易感性[12，22-23]。

此外，妊娠是一种独特的免疫状态，母体免疫系统在建立和维持对异基因胎儿耐受性的同时，还要保持抵御微生物的能力，母亲的免疫状态不是恒定不变的，而是主动适应不同妊娠阶段胎儿生长发育的变化[24]。在妊娠期间，激素变化调节免疫应答，导致树突状细胞和单核细胞的数量减少，巨噬细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的激活减少[25]，这些变化可能会增加感染病毒的风险。

总之，由于脆弱人群的免疫功能受损，无法充分调动机体的主动免疫应答，除了对于 SARS-CoV-2 的易感性更高之外，也影响了疫苗的有效性，使得脆弱人群相较于普通人群更易患新冠。而且，脆弱人群患新冠后的住院、重症和死亡风险也更高。

2.2 脆弱人群患新冠后的住院、重症和死亡风险 新冠最显著的特点是其异质性，临床可表现为轻型、中型、重型及危重型[16]。

现有证据表明，老年人感染新冠后发生重症及死亡的风险更高。南非的数据显示，奥密克戎毒株流行时期，60 岁以上人群罹患新冠后重症风险明显高于 19~24 岁的人群〔OR=11.5，95%CI（2.8，47.0）〕[26]。截至 2023-01-11 美国疾病控制和预防中心（CDC）数据也显示，老年人发生新冠重症的风险最高；因新冠死亡的人群中，65 岁以上的患者占 75.5%[18]。2023-01-14 中国国家卫健委通报，2022-12-08—2023-01-12 全国医疗机构累计在院新冠相关死亡病例 59 938 例，其中新冠导致呼吸功能衰竭死亡病例 5 503 例，基础疾病合并新冠死亡病例 54 435 例[19]。死亡病例以老年人为主，平均年龄 80.3 岁，65 岁及以上约占 90.1%，其中 80 岁及以上约占 56.5%[27]。并且，死亡病例中 90% 以上合并有基础疾病，主要合并疾病为心血管疾病、晚期肿瘤、脑血管疾病、呼吸系统疾病、代谢性疾病、肾功能不全[27]。研究证据也表明，患者的基础疾病越多，出现新冠重症的风险也越高[28-30]。

免疫功能低下的人群由于健康状况或免疫抑制药物的使用，抑制了体液免疫和 / 或细胞免疫[31]，新冠重症的风险也会增加[32]。研究显示，在接种疫苗的情况下，与对照组相比，血液肿瘤患者的新冠相关住院治疗风险〔RR=3.13，95%CI（1.68，7.08）〕以及重症风险〔RR=2.27，95%CI（1.18，5.19）〕均增加；实体器官移植受者罹患新冠病毒感染后入住 ICU 的概率及死亡率均显著增加。

越来越多的研究证实妊娠期妇女新冠重症风险显著增加[33]。美国 CDC 数据显示，在 15~44 岁的育龄妇女中，校正了年龄、种族以及基础疾病之后，与非孕妇相比，孕妇需要重症监护病房（ICU）的风险〔aRR=3.0，95%CI（2.6，3.4）〕，接受有创通气风险〔aRR=2.9，95%CI（2.2，3.8）〕，接受体外膜肺氧合（ECMO）风险〔aRR=2.4，95%CI（1.5，4.0）〕以及死亡风险〔aRR=1.7，95%CI（1.2，2.4）〕均增加[34]。

总体而言，脆弱人群罹患新冠后的危重症风险及死亡风险更高[35]。

2.3 脆弱人群感染新冠后的症状和生活质量 由于脆弱人群的免疫功能受损，导致机体不能快速清除感染的病毒。新冠病毒可在脆弱人群的体内持续存在数周至数月，长期的病毒携带状态延误患者基础疾病的治疗[36]。患者感染新冠病毒后，由于隔离以及相关抗感染药物的使用，会影响患者治疗药物（放疗、化疗）的使用、手术的安排等，影响患者的生活质量和生存情况[36]。此外，新冠感染后部分人群会出现“长新冠”，荟萃分析提示“长新冠”中出现的焦虑 / 抑郁以及疼痛 / 不适，是影响患者生活质量的最常见问题，最终对健康和生活质量产生重大的长期影响[26]。

2.4 脆弱人群感染新冠后对公共卫生的影响 脆弱人群不但感染风险高[37]，且感染后危重症及死亡率也高，显著加重医疗负担[38-39]。有研究观察到，1 例患有慢性淋巴细胞白血病和获得性低丙种球蛋白血症的女性罹患新冠后，病毒留存时间可长达 105 d，并且在接受治疗过程中，病毒清除较慢，存在增加疫情扩散的风险[40]。研究提示，新冠病毒在免疫抑制人群中更易造成持久的感染，促进更具传染性或更具致病性的变异株产生[41]，将进一步加重医疗卫生系统负担。

3 脆弱人群的新冠药物预防

中国国家人口总数大，老年人口比例高，同时还有大量基础疾病患者，即存在大量的新冠脆弱人群。有研究通过数学模型发现提高 60 岁以上老年人的疫苗接种

率、广泛使用抗新冠病毒药物，以及实施严格的非药物干预措施（NPIs）如勤洗手、戴口罩和保持社交距离等，可显著减少住院、进ICU和死亡的人数，减轻我国的医疗负担[42]。基于以上研究结果，研究人员建议，应该综合采用疫苗接种、抗新冠病毒药物和非药物干预措施，尤其是要尽快提高60岁及以上人群的疫苗接种率[42]。

SARS-CoV-2疫苗自研发上市以来，在预防感染、重症、住院和死亡方面发挥了至关重要的作用[2，43-45]。上海团队的研究结果提示，在有症状感染者中，60岁以上患者接种2~3剂灭活疫苗，重症保护率可达90.15%[46]。在预防感染方面，疫苗的作用很重要，然而，出于对于疫苗安全性的担忧，脆弱人群接受疫苗接种的比例显著低下；而且，即使接受了疫苗，免疫缺陷人群的免疫应答率也不足，无法产生足够的抗体[9，47-49]。此外，LEE等[4]在对42篇研究进行荟萃分析后发现，接种2剂COVID-19疫苗后的血清转化率：无免疫功能低下人群为99%〔（95%*CI*（98%，100%）〕，实体肿瘤患者为92%〔95%*CI*（88%，94%）〕，免疫介导的炎症性疾病患者为78%〔95%*CI*（69%，95%）〕，血液系统肿瘤患者为64%〔95%*CI*（50%，76%）〕，移植受者为27%〔95%*CI*（16%，42%）〕。可见，疫苗在脆弱人群中产生的特异性抗体不足，使得疫苗的有效性也有所降低[5-7]。因此，对于脆弱人群而言，接种疫苗无法满足预防新冠感染的需求，还需要在疫苗之外考虑药物预防。

3.1 新冠暴露前预防 单克隆抗体（mAb）已在其他病毒感染相关疾病中被证明是一种有效的预防传染病的选择[50]。目前，最新的新冠治疗指南也认为特异性单克隆中和抗体是防止病毒进入宿主细胞的预防和治疗方法[51-52]。中和抗体通过其Fab段高亲和力的抗原结合表位，特异性结合新冠病毒S蛋白，达到阻止新冠病毒感染人体细胞的目的。

需要注意的是，抗体的$t_{1/2}$影响其有效性[53]，长效中和抗体更利于暴露前预防。将目前临床可及的中和抗体按照$t_{1/2}$从短到长排序，则依次为bebtelovimab（11.5 d）[54]、bamlanivimab（20.9 d）、etesevimab（32.6 d）[55]、casirivimab（31.8 d）、imdevimab（26.9 d）[56]、sotrovimab（49 d）[57]、替沙格韦单抗（87.9 d）、西加韦单抗（82.9 d）[58]。以替沙格韦单抗/西加韦单抗的$t_{1/2}$最长，PROVENT研究也显示，在免疫受损人群中，替沙格韦单抗/西加韦单抗组合可降低有症状新冠的发生风险，且其安全性良好[59]。此外，在血液肿瘤患者[60]、器官移植患者[61]以及其他免疫功能受损患者[62]中的保护作用也得到证实。目前美国、欧盟、日本等多个国家、地区批准替沙格韦单抗/西加韦单抗组合用于特定人群新冠暴露前预防的药物。

3.2 新冠暴露后预防 曾与新冠病毒感染者有过接触的人群，即使接种过疫苗，也仍然存在突破性感染的风险。单克隆抗体不仅可以用于新冠病毒的暴露前预防，也可以应用于暴露后预防中。已有多个新冠中和抗体组合药物尝试应用于新冠暴露后预防，包括：bamlanivimab/etesevimab、casirivimab/imdevimab以及替沙格韦单抗/西加韦单抗。不过，由于前两者对奥密克戎变异株无效，目前已被FDA限制使用。

目前已有多种抗病毒药物用于新冠感染的治疗，例如莫诺拉韦、瑞德西韦、法匹拉韦、替诺福韦、奈玛特韦/利托那韦以及阿兹夫定等药物[16]。参考人类免疫缺陷病毒的预防策略，免疫缺陷人群在新冠病毒暴露后预防也可以考虑这些抗病毒药物[65]，但尚未发现存在明显获益的药物。

此外，在中国超过85%的新冠患者使用中药治疗，其中甘草[66]、天竺葵[66]、连翘[67]等在体外可抑制冠状病毒的复制，或可考虑应用于新冠的预防。

4 总结和展望

本文作为一篇常规叙述性综述，检索策略主要依据作者工作中查阅到的相关文献，并未对照严格意义的系统性综述和meta分析所需的相应要求进行检索，虽然存在一定不足并将在今后的研究中进一步完善，但本文提供的临床证据及思考与建议仍对新冠高风险人群的防控有一定的参考价值。

新冠病毒感染乙类乙管措施实行后不再强化对感染者进行隔离管理，脆弱人群的新冠防控面临着巨大的挑战，值得临床高度关注。而现有的研究仍欠缺足够的循证医学证据，如疫苗的有效性和安全性仍不满足脆弱人群的预防需求、新冠暴露后预防药物的临床获益证据不足等。因此，在临床研究上，未来仍需要对新冠疫苗和防治药物进行更深入、细化的研究，探索更适宜脆弱人群的防治方案，以充分调动机体的主动免疫应答，降低脆弱人群感染新冠或转为危重症的风险。而在管理策略方面，对于高风险的重点人群，需要明确其基础疾病情况和健康状况，确保其个人防护，推动新冠疫苗全面接种、应种尽种，尤其是在基础疾病控制稳定的情况下，进一步推动新冠脆弱人群的疫苗接种。而对于不能接种或者需要延缓接种的人群，可考虑补充长效中和抗体以预防新冠病毒感染。同时也需要确保脆弱人群感染后的及时救治，以达成“保健康、防重症”的防控目标，早日走出疫情。

作者贡献：郑劲平负责文章构思与设计、文献检索筛选及论文撰写修改；薛武军、巨春蓉、马军、曾小峰负责结果解读分析及文章修改审校。所有作者确认了文章终稿，对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] WHO Coronavirus （COVID-19） Dashboard [EB/OL]. [2023-02-15]. https：//covid19.who.int/.

[2] PLUMB I D，FELDSTEIN L R，BARKLEY E，et al. Effectiveness of COVID-19 mRNA vaccination in preventing COVID-19-associated hospitalization among adults with previous SARS-CoV-2 infection - United States，June 2021-february 2022 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep，2022，71（15）：549-555. DOI：10.15585/mmwr.mm7115e2.

[3] WAISEL D B. Vulnerable populations in healthcare [J]. Curr Opin Anaesthesiol，2013，26（2）：186-192. DOI：10.1097/ACO.0b013e32835e8c17.

[4] LEE A R Y B，WONG S Y，CHAI L Y A，et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients：systematic review and meta-analysis [J]. BMJ，2022，376：e068632. DOI：10.1136/bmj-2021-068632.

[5] SHEN C，RISK M，SCHIOPU E，et al. Efficacy of COVID-19 vaccines in patients taking immunosuppressants [J]. Ann Rheum Dis，2022，81（6）：875-880. DOI：10.1136/annrheumdis-2021-222045.

[6] PARKER E P K，DESAI S，MARTI M，et al. Response to additional COVID-19 vaccine doses in people who are immunocompromised：a rapid review [J]. Lancet Glob Health，2022，10（3）：e326-328. DOI：10.1016/S2214-109X（21）00593-3.

[7] JANUEL E，DE SEZE J，VERMERSCH P，et al. Post-vaccine COVID-19 in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica [J]. Mult Scler，2022，28（7）：1155-1159. DOI：10.1177/13524585211049737.

[8] GEORGE J A，MAPHAYI M R，PILLAY T. COVID-19 and vulnerable populations in sub-saharan Africa [J]. Adv Exp Med Biol，2021，1321：147-162. DOI：10.1007/978-3-030-59261-5_13.

[9] OUYANG H，MA X H，WU X. The prevalence and determinants of COVID-19 vaccine hesitancy in the age of infodemic [J]. Hum Vaccin Immunother，2022，18（1）：2013694. DOI：10.1080/21645515.2021.2013694.

[10] XU J B，ZHAO S Z，TENG T S，et al. Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses：SARS-CoV-2 and SARS-CoV [J]. Viruses，2020，12（2）：244. DOI：10.3390/v12020244.

[11] YUAN M，WU N C，ZHU X Y，et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV [J]. Science，2020，368（6491）：630-633. DOI：10.1126/science.abb7269.

[12] WANG Q H，ZHANG Y F，WU L L，et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2 [J]. Cell，2020，181（4）：894-904.e9. DOI：10.1016/j.cell.2020.03.045.

[13] WALLS A C，PARK Y J，TORTORICI M A，et al. Structure，function，and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein [J]. Cell，2020，181（2）：281-292.e6. DOI：10.1016/j.cell.2020.02.058.

[14] MEYER C U，ZEPP F. Principles in immunology for the design and development of vaccines [J]. Methods Mol Biol，2022，2410：27-56. DOI：10.1007/978-1-0716-1884-4_2.

[15] PANDA A，ARJONA A，SAPEY E，et al. Human innate immunosenescence：causes and consequences for immunity in old age [J]. Trends Immunol，2009，30（7）：325-333. DOI：10.1016/j.it.2009.05.004.

[16] ABIRI B，AHMADI A R，HEJAZI M，et al. Obesity，diabetes mellitus，and metabolic syndrome：review in the era of COVID-19 [J]. Clin Nutr Res，2022，11（4）：331-346. DOI：10.7762/cnr.2022.11.4.331.

[17] LIM S，BAE J H，KWON H S，et al. COVID-19 and diabetes mellitus：from pathophysiology to clinical management [J]. Nat Rev Endocrinol，2021，17（1）：11-30. DOI：10.1038/s41574-020-00435-4.

[18] MOHAMMAD S，AZIZ R，AL MAHRI S，et al. Obesity and COVID-19：what makes obese host so vulnerable? [J]. Immun Ageing，2021，18（1）：1. DOI：10.1186/s12979-020-00212-x.

[19] MARDOMI A，KHOSROSHAHI H T. Dialysis-induced immune dysregulations and their possible impacts on COVID-19 [J]. Iran J Kidney Dis，2021，15（3）：161-167.

[20] FAHRNER J E，LAHMAR I，GOUBET A G，et al. The polarity and specificity of antiviral T lymphocyte responses determine susceptibility to SARS-CoV-2 infection in patients with cancer and healthy individuals [J]. Cancer Discov，2022，12（4）：958-983. DOI：10.1158/2159-8290.CD-21-1441.

[21] FERNANDEZ SALINAS A，PIANO MORTARI E，TERRERI S，et al. Impaired memory B-cell response to the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in patients with common variable immunodeficiency [J]. J Allergy Clin Immunol，2022，149（1）：76-77. DOI：10.1016/j.jaci.2021.08.031.

[22] CAJAMARCA-BARON J，GUAVITA-NAVARRO D，BUITRAGO-BOHORQUEZ J，et al. SARS-CoV-2（COVID-19）in patients with some degree of immunosuppression [J]. Reumatol Clin，2021，17（7）：408-419. DOI：10.1016/j.reumae.2020.08.001.

[23] SICA A，COLOMBO M P，TRAMA A，et al. Immunometabolic status of COVID-19 cancer patients [J]. Physiol Rev，2020，100（4）：1839-1850. DOI：10.1152/physrev.00018.2020.

[24] MOR G，ALDO P，ALVERO A B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy [J]. Nat Rev Immunol，2017，17（8）：469-482. DOI：10.1038/nri.2017.64.

[25] SCHUMACHER A，COSTA S D，ZENCLUSSEN A C. Endocrine factors modulating immune responses in pregnancy [J]. Front Immunol，2014，5：196. DOI：10.3389/fimmu.2014.00196.

[26] WOLTER N，JASSAT W，WALAZA S，et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa：a data linkage study [J]. Lancet，2022，399（10323）：437-446. DOI：10.1016/S0140-6736（22）00017-4.

[27] 新华全媒+丨最新发布：2022年12月8日至2023年1月12日全国在院新冠病毒感染相关死亡病例近6万例平均年龄80.3岁 [EB/OL].（2023-01-14）[2023-03-22]. http：//www.news.cn/2023-01/14/c_1129284936.htm.

[28] DE GIORGI A，FABBIAN F，GRECO S，et al. Prediction of in-hospital mortality of patients with SARS-CoV-2 infection by

comorbidity indexes: an Italian internal medicine single center study [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(19): 10258-10266. DOI: 10.26355/eurrev_202010_23250.

[29] DOMINGUEZ-RAMIREZ L, RODRIGUEZ-PEREZ F, SOSA-JURADO F, et al. The role of metabolic comorbidity in COVID-19 mortality of middle-aged adults. The case of Mexico [J]. medRxiv, 2020, 2020.2012.2015.20244160. DOI: 10.1101/2020.12.15.20244160.

[30] ROSENTHAL N, CAO Z, GUNDRUM J, et al. Risk factors associated with In-hospital mortality in a US national sample of patients with COVID-19 [J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(12): e2029058. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29058.

[31] HARPAZ R, DAHL R M, DOOLING K L. Prevalence of immunosuppression among US adults, 2013 [J]. JAMA, 2016, 316(23): 2547-2548. DOI: 10.1001/jama.2016.16477.

[32] OWEN C, ROBINSON S, CHRISTOFIDES A, et al. A Canadian perspective: monoclonal antibodies for pre- and post-exposure protection from COVID-19 in vulnerable patients with hematological malignancies [J]. Curr Oncol, 2022, 29(6): 3940-3949. DOI: 10.3390/curroncol29060315.

[33] JAMIESON D J, RASMUSSEN S A. An update on COVID-19 and pregnancy [J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 226(2): 177-186. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.08.054.

[34] ZAMBRANO L D, ELLINGTON S, STRID P, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-october 3, 2020 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2020, 69(44): 1641-1647. DOI: 10.15585/mmwr.mm6944e3.

[35] ATTAWAY A H, SCHERAGA R G, BHIMRAJ A, et al. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management [J]. BMJ, 2021, 372: n436. DOI: 10.1136/bmj.n436.

[36] RAMAN B, BLUEMKE D A, LÜSCHER T F, et al. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus [J]. Eur Heart J, 2022, 43(11): 1157-1172. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac031.

[37] PIJLS B G, JOLANI S, ATHERLEY A, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies[J]. BMJ Open, 2021, 11(1): e044640. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-044640.

[38] GUR R E, WHITE L K, WALLER R, et al. The disproportionate burden of the COVID-19 pandemic among pregnant black women [J]. Psychiatry Res, 2020, 293: 113475. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113475.

[39] KHERA R, JAIN S, LIN Z Q, et al. Evaluation of the anticipated burden of COVID-19 on hospital-based healthcare services across the United States [J]. medRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.04.01.20050492.

[40] AVANZATO V A, MATSON M J, SEIFERT S N, et al. Case study: prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised individual with cancer [J]. Cell, 2020, 183(7): 1901-1912.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.10.049.

[41] COREY L, BEYRER C, COHEN M S, et al. SARS-CoV-2 variants in patients with immunosuppression [J]. N Engl J Med, 2021, 385(6): 562-566. DOI: 10.1056/NEJMsb2104756.

[42] CAI J, DENG X W, YANG J, et al. Modeling transmission of SARS-CoV-2 Omicron in China [J]. Nat Med, 2022, 28(7): 1468-1475. DOI: 10.1038/s41591-022-01855-7.

[43] LOPEZ BERNAL J, ANDREWS N, GOWER C, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study [J]. BMJ, 2021, 373: n1088. DOI: 10.1136/bmj.n1088.

[44] YAN Z P, YANG M, LAI C L. COVID-19 vaccines: a review of the safety and efficacy of current clinical trials [J]. Pharmaceuticals, 2021, 14(5): 406. DOI: 10.3390/ph14050406.

[45] ZHU F C, ZHUANG C L, CHU K, et al. Safety and immunogenicity of a live-attenuated influenza virus vector-based intranasal SARS-CoV-2 vaccine in adults: randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials [J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(8): 749-760. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00131-X.

[46] FU Z Y, LIANG D G, ZHANG W, et al. Host protection against Omicron BA.2.2 sublineages by prior vaccination in spring 2022 COVID-19 outbreak in Shanghai [J]. Front Med, 2023. DOI: 10.1007/s11684-022-0977-3.

[47] KRICORIAN K, CIVEN R, EQUILS O. COVID-19 vaccine hesitancy: misinformation and perceptions of vaccine safety [J]. Hum Vaccin Immunother, 2022, 18(1): 1950504. DOI: 10.1080/21645515.2021.1950504.

[48] MURPHY J, VALLIÈRES F, BENTALL R P, et al. Psychological characteristics associated with COVID-19 vaccine hesitancy and resistance in Ireland and the United Kingdom [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 29. DOI: 10.1038/s41467-020-20226-9.

[49] TSAI R, HERVEY J, HOFFMAN K D, et al. COVID-19 vaccine hesitancy among individuals with cancer, autoimmune diseases, and other serious comorbid conditions [J]. JMIR Public Health Surveill, 2022, 8(1): e29872. DOI: 10.2196/29872.

[50] PANTALEO G, CORREIA B, FENWICK C, et al. Antibodies to combat viral infections: development strategies and progress [J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(9): 676-696. DOI: 10.1038/s41573-022-00495-3.

[51] JAWORSKI J P. Neutralizing monoclonal antibodies for COVID-19 treatment and prevention [J]. Biomed J, 2021, 44(1): 7-17. DOI: 10.1016/j.bj.2020.11.011.

[52] 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[EB/OL]. [2023-03-11]. http: //www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202301/32de5b2ff9bf4eaa88e75bdf7223a65a.shtml.

[53] ZALEVSKY J, CHAMBERLAIN A K, HORTON H M, et al. Enhanced antibody half-life improves in vivo activity [J]. Nat Biotechnol, 2010, 28(2): 157-159. DOI: 10.1038/nbt.1601.

[54] Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for bebtelovimab [EB/OL]. [2022-11-01]. https://www.fda.gov/media/156152/download.

[55] Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab [EB/OL]. [2022-01-01]. https://pi.lilly.com/eua/bam-and-ete-eua-factsheet-hcp.pdf.
[56] Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) [EB/OL]. [2022-01-11]. https://www.regeneron.com/downloads/treatment-covid19-eua-fact-sheet-for-hcp.pdf.
[57] Sotrovimab for COVID-19 [J]. Aust Prescr, 2021, 44(5): 175. DOI: 10.18773/austprescr.2021.051.
[58] LEVIN M J, USTIANOMSKI A, DE WIT S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of COVID-19 [J].N Engl J Med, 2022, 386(23): 2188-2200. DOI: 10.1056/NEJMoa2116620.
[59] LEVIN M J, USTIANOWSKI A, DE WIT S, et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) for prevention of covid-19 [J]. N Engl J Med, 2022, 386(23): 2188-2200. DOI: 10.1056/NEJMoa2116620.
[60] STUVER R, SHAH G L, KORDE N S, et al. Activity of AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) against Omicron SARS-CoV-2 in patients with hematologic malignancies [J]. Cancer Cell, 2022, 40(6): 590-591. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.05.007.
[61] AL JURDI A, MORENA L, COTE M, et al. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave [J]. Am J Transplant, 2022, 22(12): 3130-3136. DOI: 10.1111/ajt.17128.
[62] NGUYEN Y, FLAHAULT A, CHAVAROT N, et al. Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) for COVID-19 among 1112 severely immunocompromised patients [J]. Clin Microbiol Infect, 2022, 28(12): 1654.e1-1651654.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.07.015.
[63] GRAU-PUJOL B, CAMPRUBÍ-FERRER D, MARTI-SOLER H, et al. Pre-exposure prophylaxis with hydroxychloroquine for COVID-19: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial [J]. Trials, 2021, 22(1): 808. DOI: 10.1186/s13063-021-05758-9.
[64] MORGENSTERN J, REDONDO J N, OLAVARRIA A, et al. Ivermectin as a SARS-CoV-2 pre-exposure prophylaxis method in healthcare workers: a propensity score-matched retrospective cohort study [J]. Cureus, 2021, 13(8): e17455. DOI: 10.7759/cureus.17455.
[65] OUYANG J, ZAONGO S D, HARYPURSAT V, et al. SARS-CoV-2 pre-exposure prophylaxis: a potential COVID-19 preventive strategy for high-risk populations, including healthcare workers, immunodeficient individuals, and poor vaccine responders [J]. Front Public Health, 2022, 10: 945448. DOI: 10.3389/fpubh.2022.945448.
[66] GAJEWSKI A, KOŚMIDER A, NOWACKA A, et al. Potential of herbal products in prevention and treatment of COVID-19. Literature review [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143: 112150. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112150.
[67] MA Q H, LI R F, PAN W Q, et al. Phillyrin (KD-1) exerts anti-viral and anti-inflammatory activities against novel coronavirus (SARS-CoV-2) and human coronavirus 229E (HCoV-229E) by suppressing the nuclear factor kappa B (NF-κB) signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2020, 78: 153296. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153296.

(收稿日期：2023-04-11；修回日期：2023-05-29)
(本文编辑：崔莎)